

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Hipotiroid Kongenital

Hipotiroid kongenital adalah kekurangan hormon tiroid pada bayi baru lahir dengan keterlambatan mental, perawakan pendek, muka dan tangan tampak sembab dan sering kali tuli mutisme. Hormon tiroid, tiroksin, merupakan hormon yang diproduksi oleh kelenjar tiroid (kelenjar gondok), mengandung 59-65% elemen iodium. Untuk membentuk tiroksin dalam jumlah normal setiap tahunnya dibutuhkan kira-kira 50 mg iodium, kira-kira 1 mg setiap minggunya (Gaitan, 2004).

Tahap pertama pembentukan hormon tiroid adalah pengangkutan iodida dari darah ke dalam sel-sel dan folikel kelenjar tiroid. Membran basal sel mempunyai kemampuan yang spesifik untuk memompa iodida secara aktif ke bagian dalam sel. Yang terpenting dalam pembentukan hormon tiroid adalah perubahan ion iodida menjadi iodium yang teroksidasi. Iodium yang masuk bersama makanan akan diserap melalui usus halus dan diangkut melalui plasma darah ke kelenjar tiroid untuk dipekatkan, dioksidasi. Iodium yang teroksidasi akan berikatan dengan asam amino tirosin dalam molekul triglobulin yang terdapat didalam masa koloid kelenjar tiroid untuk pembentukan hormon tiroksin dan triiodotironin memiliki banyak fungsi (Gaitan, 2004).

Hormon tiroid berfungsi untuk mengatur produksi panas tubuh, metabolisme pertumbuhan tulang, kerja tulang, syaraf, serta pertumbuhan dan perkembangan otak, meningkatkan aktivitas metabolisme selular, meningkatkan jumlah aktivitas sel mitokondria. Gangguan dari hormon tiroid pada manusia dapat menyebabkan banyak kelainan seperti hipotiroid kongenital sporadik, hipotiroid dan hipertiroid maternal yang menjadi penyebab munculnya masalah dibidang kesehatan, sosial, dan pendidikan misalnya *cerebral palsy*, retardasi mental, dan bermacam kelainan fungsi susunan saraf dan perilaku. Hormon tiroid mempunyai efek pada pertumbuhan sel, perkembangan dan metabolisme energi, dapat juga mempengaruhi pertumbuhan pematangan jaringan tubuh dan energi, penambahan sintesis asam ribonukleat (RNA) serta berperan dalam perkembangan normal sistem saraf pusat (Krassas et al, 2013).

Dengan demikian hormon ini sangat penting peranannya pada bayi dan anak dalam masa pertumbuhan. Anak tidak dapat tumbuh dan berkembang apabila didapatkan adanya kelainan kelenjar tiroid pada bayi baru lahir dan jika tidak diobati dapat menyebabkan kelainan intelektual dan atau kelainan neurologik yang menetap, fungsi psikomotoriknya terganggu, seringkali mengalami kesulitan melakukan tugas-tugas perkembangan seperti, duduk sendiri, berdiri, dan berjalan. Ini menunjukkan pentingnya hormon tiroid untuk perkembangan otak. Ketiadaan hormon tiroid pada bayi dan masa awal kehidupan, bisa mengakibatkan hambatan pertumbuhan (cebol) dan retardasi mental, dapat mengganggu fungsi kognitif (kecerdasan). Manifestasi hipotiroid kongenital menyebabkan kretin, dimana dapat menyebabkan kecacatan menetap

berupa keterbatasan mental, gangguan koordinasi dan keseimbangan, gangguan gerakan, motorik halus, gangguan bicara (Krassas et al, 2013).

Perjalanan hormon tiroid dalam kandungan yaitu, selama kehamilan plasenta berperan sebagai media transportasi elemen-elemen penting untuk perkembangan janin. *Thyroid Releasing Hormone* (TRH) dan iodium yang berfungsi untuk membantu pembentukan hormon tiroid janin, bisa bebas melewati plasenta. Demikian juga hormon tiroksin. Namun demikian juga hormon lain (*TSH receptor antibody*) dan obat anti tiroid yang dikonsumsi ibu juga dapat melewati plasenta. Dapat disimpulkan bahwa keadaan hormon tiroid dan obat-obatan yang dikonsumsi ibu sangat berpengaruh terhadap kondisi hormon tiroid janinnya (Krassas et al, 2013).

a. Hipotiroid pada Manusia

Hipotiroid secara umum berdasarkan etiologinya dapat terjadi karena kegagalan primer kelenjar tiroid itu sendiri, sekunder karena defisiensi TRH, *Thyroid Releasing Hormone* (TSH) atau keduanya, dan bisa juga karena kurangnya asupan iodium dan makanan (Sherwood, 2011). Hipotiroid juga bisa disebabkan karena kelainan genetik, dimana terjadi mutasi pada gen yang menyandi Tyroglobulin (TG), gen Tyroidperoxidase (TPO), gen Dual Oxidase (DUOX) dan gen Iodotyrosine Deiodinase (IYD) (Grasberger et al., 2011). Sedangkan definisi hipotiroid kongenital adalah suatu penyakit defisiensi hormon tiroid bawaan sejak lahir. Pada orang yang menderita hipotiroid kongenital timbul suatu kondisi yang biasa disebut kretinisme. Karena kadar hormon tiroid yang mencukupi sangat esensial atau penting untuk pertumbuhan

normal dan perkembangan SSP, oleh karena itu kretinisme ditandai dengan tubuh cebol (*dwarfism*) dan retardasi mental serta gejala-gejala umum defisiensi tiroid. Retardasi mental dapat dicegah apabila terapi segera diberikan, akan tetapi tidak dapat pulih kembali bila telah terbentuk selama beberapa bulan setelah seseorang lahir walaupun kemudian diberi hormon tiroid (Sherwood, 2011).

Apabila bergantung pada usia awitan hipotiroidismenya, penyakit ini dapat diklasifikasikan sebagai hipotiroidisme dewasa atau biasa disebut miksedema, hipotiroidisme juvenil yaitu ketika timbulnya sesudah usia 1 sampai 2 tahun, dan hipotiroidisme kongenital, atau kretin disebabkan oleh kekurangan hormon tiroid sebelum atau sesudah lahir (Price *et al.*, 2012).

Beberapa pasien yang mengalami hipotiroidisme mempunyai kelenjar tiroid yang mengalami atrofi atau tidak mempunyai kelenjar tiroid akibat pembedahan atau ablasi radioisotope, atau akibat destruksi oleh antibodi autoimun yang beredar dalam sirkulasi. Cacat perkembangan dapat juga menjadi penyebab tidak terbentuknya kelenjar tiroid pada kasus hipotiroid kongenital. Goiter dapat terlihat pada pasien hipotiroidisme, pada penderita seperti ini terjadi peningkatan pelepasan TSH yang menyebabkan pembesaran tiroid. Goiter dapat juga terlihat pada penderita tiroiditis Hashimoto, yaitu suatu penyakit autoimun yang infiltrasi limfosit dan destruksi kelenjar tiroidnya dikaitkan dengan antitiroglobulin atau antibody microsomal sel anti tiroid. Pasien dengan hipotiroidisme sekunder mungkin menderita tumor hipofisis dan defisiensi

hormon-hormon trofik hipofisis lainnya (Price *et al.*, 2012). Hipotiroidisme kongenital atau kretinisme mungkin sudah timbul sejak lahir, atau menjadi nyata dalam beberapa bulan pertama kehidupan. Manifestasi dini kretinisme antara lain ikterus fisiologik yang menetap, tangisan parau, konstipasi, somnolen, dan kesulitan makan. Selanjutnya anak menunjukkan kesulitan untuk mencapai perkembangan normal. Anak yang menderita hipotiroidisme kongenital memperlihatkan tubuh yang pendek, profil kasar, lidah menjulur keluar, hidung lebar dan rata, mata yang jaraknya jauh, rambut jarang, kulit kering, perut menonjol dan hernia umbilikalis (Price *et al.*, 2012).

Selain itu, gangguan fungsi tiroid juga berdampak negatif terhadap anak yang dilahirkan, seperti *congenital hypothyroidism*, kretinisme, keterbelakangan mental, gangguan perkembangan psikomotor, dan menurunnya kecerdasan pada anak yang akan dilahirkannya karena IQ anak dapat menjadi lebih rendah 4 sampai 7 poin (Mutalazimah *et al.*, 2013). Pemeriksaan radiologi rangka menunjukkan tulang mengalami keterlambatan dalam pertumbuhan, disgenesis epifisis dan keterlambatan perkembangan gigi. Komplikasi utama dari hipotiroidisme kongenital dan hipotiroidisme juvenilis yang tidak diketahui dan tidak diobati adalah retardasi mental. Keadaan ini dapat dicegah dengan memperbaiki hipotiroidisme secara dini (Price *et al.*, 2012).

Tes laboratorium yang digunakan untuk memastikan hipotiroidisme antara lain kadar tiroksin dan triyodotironin serum yang rendah, *Basal Metabolic Rate* (BMR) yang rendah, dan peningkatan kolesterol serum. Kadar

TSH serum mungkin tinggi mungkin pula rendah, bergantung pada jenis hipotiroidisme. Pada hipotiroidisme primer, kadar TSH serum akan tinggi, sedangkan kadar tiroksin rendah. Sebaliknya, kedua pengukuran tersebut akan rendah pada pasien dengan hipotiroidisme sekunder (Price & Wilson, 2012). Kadar FT4 normal berkisar 8,0-2,0 ng/L, apabila <8,0 ng/L dikategorikan hipotiroid. Sedangkan TSH dikategorikan normal (eutiroid) apabila kadar TSH dalam kisaran 0,4-4,5 μ IU/L (Suhartono *et al.*, 2012).

b. Hipotiroid pada Tikus

Aktivitas kelenjar tiroid yang tidak normal dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan. Hormon tiroid merupakan hormon yang sangat penting untuk pertumbuhan, perkembangan dan homeostasis organisme vertebrata (Sari, 2013). Salah satu cara untuk membuat tikus menjadi hipotiroid adalah dengan menginduksi tikus dengan propiltiourasil (PTU). PTU mempunyai efek intra dan ekstratiroid. Mekanisme aksi intratiroid yang utama ialah mencegah/mengurangi biosintesis hormon tiroid T-3 dan T-4, dengan cara menghambat oksidasi dan organifikasi iodium, menghambat *coupling* iodotirosin, mengubah struktur molekul tiroglobulin dan menghambat sintesis tiroglobulin. Sedangkan mekanisme aksi ekstratiroid yang utama ialah menghambat konversi T-4 menjadi T-3 di jaringan perifer (hanya PTU, tidak pada metimazol). Atas dasar kemampuan menghambat konversi T-4 ke T-3 ini, PTU lebih dipilih dalam pengobatan krisis tiroid yang memerlukan penurunan segera hormon tiroid di perifer (Sari, 2013).

Hewan coba merupakan binatang yang dikembangkan untuk uji coba dalam suatu studi (Adiyati & Nuri, 2011). Hewan uji yang digunakan pada penelitian adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Spargue Dawley. *Rattus Norvegicus* merupakan Tikus Norwegian atau Tikus Coklat yang berasal dari Asia bagian utara Cina dan Mongolia (Pollock, 2010). Tikus sering digunakan pada berbagai macam penelitian medis hingga saat ini dikarenakan tikus memiliki karakteristik genetik yang unik, mudah berkembang biak, murah serta mudah untuk mendapatkannya selain itu tikus juga memiliki karakteristik yaitu aktivitasnya pada malam hari (Adiyati & Nuri, 2011).

Tikus hipotiroid kongenital adalah tikus yang dilahirkan dari induk yang diinduksi dengan menggunakan PTU. Kerja PTU dengan jalan mengganggu metabolisme hormon tiroid. Hormon-hormon tiroid, yaitu tiroksin dan triiodotironin, disintesis dengan jalan mereaksikan molekul Iodium dengan senyawa protein prekursor hormon tiroid yang disebut tiroglobulin. Reaksi ini berlangsung dengan katalisator enzim tiroperoksidase. PTU bekerja menghambat kerja enzim tiroperoksidase sehingga sintesis tiroksin dan triiodotironin terhambat. PTU juga menghambat kerja enzim 5'-deiodinase (tetraiodotironin 5' deiodinase) yang mengkonversi tiroksin menjadi triiodotironin. Karena triiodotironin lebih kuat daya hormon tiroidnya dibandingkan tiroksin, maka hal ini juga akan mengurangi aktivitas hormon-hormon tiroid secara keseluruhan. Sehingga tikus akan mengalami hipotiroid (Pollock, 2010).

Penelitian yang dilakukan Jennifer *et al.*, (2006), PTU diberikan dengan dosis 0,025 % pada induk tikus jenis *Sprague Dawley* dengan berat 250-280 g dan 25 ppm pada air minum dari kebuntingan 15 sampai 21 selama 20 hari dapat menginduksi tikus menjadi hipotiroid. Selain menggunakan PTU untuk induksi tikus hipotiroid bisa digunakan methimazol. Carbimazole merupakan bentuk *pro-drug* dari methimazole yang beredar di beberapa negara seperti Inggris. Di dalam tubuh carbimazole akan diubah menjadi bentuk aktifnya methimazole dengan pemotongan gugus samping karboksil pada saat metabolisme lintas pertama (Bahn *et al*, 2011). Mekanisme kerja methimazole dalam menginduksi tikus hipotiroid sama seperti PTU yaitu menghambat kerja enzim *thyroid peroxidase* dan mencegah pembentukan hormon tiroid. Namun methimazole tidak memiliki efek mencegah konversi T4 ke T3 (Nayak, 2006). Selain menggunakan obat bisa dilakukan dengan pembedahan untuk menjadikan tikus hipotiroid, yakni dengan tiroidektomi sub total, dengan mempertahankan beberapa jaringan tiroid (Burman, 2006).

2. Biosintesis Hormon Tiroid

Hormon tiroid amat istimewa karena mengandung 59-65% elemen yodium. Hormon T₄ dan T₃ berasal dari yodinasi cincin fenol residu tirosin yang ada di tiroglobulin. Awalnya terbentuk mono dan diiodotirosin, yang kemudian mengalami proses penggandengan (*coupling*) menjadi T₃ dan T₄. Proses biosintesis hormon tiroid secara skematis dapat dilihat dalam beberapa tahap, sebagian besar distimulir oleh TSH, yaitu tahap 1) tahap trapping; 2) tahap

oksidasi; 3) tahap coupling; 4) tahap penimbunan atau storage; 5) tahap deiodinasi; 6) tahap proteolisis; dan 7) tahap pengeluaran hormon dari kelenjar tiroid(Djokomoeljanto, 2009).

- 1) Tahap Trapping: Pompa iodide terdapat pada bagian basal sel folikel, yang dalam keadaan basal berhubungan dengan pompa Na/K, tetapi tidak dalam keadaan aktif. Pompa ini bersifat energi dependent dan membutuhkan ATP. Daya konsentrasinya dapat mencapai 20-200 kali serum darah. Beberapa ion dapat menghambat pompa iodida ini dengan urutan kekuatan sebagai berikut: $Tco_4 \geq SeCN. \geq NO_2 \geq Br$.
- 2) Tahap Oksidasi: Sebelum iodida dapat digunakan dalam sintesis hormon, iodida harus dioksidasi terlebih dahulu dalam bentuk aktif oleh enzim perioksidase. Iodium akan bergabung dengan sisa tirosin atau monoiodyrosin yang ada dalam molekul triglobulin. Enzim ini dibuat di apparatus golgi dan dikeluarkan ke dalam vesikel kearah apeks sel dalam bentuk non aktif. Baru di apekslah enzim ini diaktifkan sehingga proses dapat berlanjut. Iodinasi triglobulin ini dipengaruhi iodium plasma, sehingga makin tinggi kadar yodium intra sel akan makin banyak iodium terikat, dan sebaliknya pada defisiensi iodium, iodium yang terikat menjadi kurang, sehingga T_3 dibuat lebih banyak daripada T_4 , apabila hormon ini disekresikan akan terlihat kadar T_3 darah meningkat, suatu fenomena yang lazim ditemukan didaerah GAKI berat, dikenal sebagai *preferential secretion of hormone*.

- 3) Tahap Coupling: Secara intra molekular T_3 dan T_4 dibentuk dengan pertolongan reaksi coupling radikal bebas moniodotironin (MIT) dan diiodotironin(DIT).
- 4) Tahap Penimbunan: Hormon tiroid yang baru saja dibentuk akan disimpan di dekat permukaan vili atau apeks koloid.
- 5) Tahap Diiodinasi: Iodotirosin yang terbentuk dan tidak akan digunakan sebagai hormon akan mengalami deiodinasi menjadi triglobulin + residu + iodida kembali. Ini dimaksudkan untuk menghemat pemakaian unsur iodium. Problem ini menjadi sangat kritis apabila iodium tersedia dalam jumlah terbatas (misal: di daerah GAKI).
- 6) Tahap Proteolisis: Triglobulin dari koloid harus melalui sel tiroid sebelum sampai ke sirkulasi. Peristiwa ini dimulai dengan pembentukan vesikel oleh ujung vili (atas pengaruh TSH) menjadi tetes koloid, disebut endositosis. Dengan pengaruh TSH juga, lisosom akan mendekati tetes koloid ini, bergabung sehingga terlepaslah secara bebas MIT, DIT, T_3 , T_4 dari triglobulin oleh enzim hidrolitik tadi. Kemudian iodotirosin (MIT, DIT) akan mengalami deiodinasi, sedangkan iodotirosin (T_3 , T_4) dikeluarkan sebagai hormon.
- 7) Tahap Pengeluaran Tiroid: Cara keluarnya hormone dari tempat penyimpanan di sel belum diketahui secara sempurna, tetapi jelas dipengaruhi TSH. Hormone ini melewati membrane basal, fenestra sel kapiler kemudian ditangkap oleh molekul pembawa (tiroid binding protein). Produksi T_4 kira-kira 80-100 μg , sedangkan T_3 26-39 μg per harinya (Djokomoeljanto, 2009).

Baik T₃ maupun T₄ diikat oleh protein pengikat dalam serum (binding protein). Hanya 0,35% T₄ total dan 0,25% T₃ total dalam keadaan bebas. Waktu paruh T₄ di plasma adalah 6 hari sedangkan T₃ 24-30 jam. Dengan adanya *deiodinases*, hormon aktif dapat dipertahankan guna mendukung kebutuhan manusia. Dikenal dengan 3 macam deiodinase utama: DI, DII, dan DIII masing-masing dengan fungsi khususnya. Deyodinase tipe I: konversi T₄ menjadi T₃ di perifer dan tidak berubah pada waktu hamil. Deyodinase tipe II mengubah T₄ menjadi T₃ secara lokal (di plasenta, otak serta susunan saraf pusat, dan mekanisme ini penting untuk mempertahankan kadar T₃ lokal. Deyodinase tipe III: mengubah T₄ menjadi rT₃ dan T₃ menjadi T₂, khususnya di plasenta dan mengurangi masuknya hormon berlebihan ke fetus (Djokomoeljanto, 2009).

a. Iodium

Iodium termasuk kelompok gizi mineral yang dibutuhkan tubuh dalam jumlah yang sangat sedikit yaitu sekitar 10-20 mg per 70 kg rata-rata berat badan manusia. Iodium merupakan zat gizi yang diperlukan tubuh manusia dalam proses pertumbuhan, perkembangan, dan kecerdasan otak manusia maupun hewan (Astawan, 2003). Apabila jumlah iodium yang tersedia tidak mencukupi, produksi tiroksin dan triiodotironin menurun dan sekresi FT₄ menurun. Akibatnya, sintesis tiroglobulin oleh sel tiroid meningkat yang menyebabkan kelenjar membesar dan terjadi hiperplasia yang disebut gondok. Selain itu, kekurangan iodium dapat juga mengakibatkan kretinisme (kerdil), penurunan kecerdasan, dan untuk tingkat yang lebih berat dapat mengakibatkan gangguan pada otak dan pendengaran serta kematian pada bayi.

Sehubungan dengan fungsi iodium dalam proses pertumbuhan, perkembangan, dan kecerdasan otak, susunan saraf yang terdiri atas sel-sel neuron yang mulai dibentuk pada fase embriologis sangat bergantung pada kecukupan kandungan iodium. Jumlah sel neuron dalam otak umumnya mencapai sekitar 10 milyar. Kekurangan iodium pada masa kehamilan dan awal masa kehidupan anak dapat menurunkan jumlah sel neuron yang ada di otak sehingga dapat menyebabkan gangguan pada pertumbuhan dan perkembangan otak anak (IQ di bawah normal). Kekurangan iodium masih merupakan masalah besar di beberapa negara di dunia, khususnya negara-negara berkembang, termasuk Indonesia. Survei pemetaan GAKI tahun 1998 menunjukkan sekitar 87 juta penduduk Indonesia saat ini hidup dan bermukim di daerah endemik kekurangan iodium. IQ mereka diperkirakan berkurang, dan 20 juta di antara mereka menderita penyakit gondok dan 290 000 orang menderita kretin. Kekurangan ini tentunya menurunkan kualitas generasi muda dan penurunan kesejahteraan masyarakat Indonesia.

Iodium dapat diperoleh dari berbagai jenis pangan dan kandungannya berbeda - beda bergantung pada asal jenis pangan tersebut dihasilkan. Hal tersebut dapat dibuktikan dengan hasil penelitian dari Gibson (2005) seperti yang disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1 Kandungan Iodium Rerata pada Berbagai Jenis Pangan

Jenis Pangan	Rerata Kandungan Iodin (µg/100g)	Selang Kandungan Iodin (µg/100g)
Ikan Tawar	30	17-40
Ikan Laut	832	163-3180
Kerang	798	308-1300
Daging	50	27-97
Susu	47	35-56
Telur	93	-
Gandum	47	22-72
Buah-buahan	18	10-29
Kacang-kacangan	30	23-36
Sayuran	29	12-201

Sumber: Gibson (2005)

Djokomoeljanto (2003) mengatakan bahwa *seafood* merupakan pangan sumber iodium alamiah yang cukup tinggi. Hal ini disebabkan karena iodium dalam tanah dapat terbawa pada saat banjir menuju sungai dan pada akhirnya ke laut sehingga bahan pangan seperti rumput laut, berbagai jenis ikan laut, kepiting, udang, dan sampai pada tanaman lain yang kebetulan tumbuh dan hidup pada daerah sekitar pantai, termasuk sumber air minum yang dimiliki, mempunyai kandungan iodium yang tinggi. Sumber iodium lain adalah garam dan air yang difortifikasi. Garam termasuk dalam sembilan bahan pangan pokok yang diperlukan masyarakat dan oleh karenanya merupakan bahan makanan yang penting. Jenis garam yang diproduksi berbeda tiap daerah dalam kandungan iodium dan bentuknya. Hal ini tentunya berhubungan dengan kesukaan masyarakat sekitar. Oleh karena itu, pemerintah telah menetapkan garam beriodium untuk dikonsumsi dengan kandungan iodium (KIO₃) sebesar 30 – 80 ppm.

Di negara maju konsumsi garam beriodium telah menjadi salah satu alternatif (bahkan program efektif) dalam menanggulangi masalah GAKI. Beberapa negara, di antaranya USA, Jepang, El Salvador, China, India, Australia, Switzerland, dan sebagian besar wilayah Afrika , telah menggunakan program konsumsi garam beriodium untuk semua (USI : *Universal salt iodization*). Pada wilayah Afrika dan Mediterania , bahkan di Guatemala, sejak pelaksanaan program iodisasi garam terjadi penurunan prevalensi gondok. Akan tetapi, pada saat pemasokan garam iodin terganggu (pada masa perang) maka prevalensi GAKI kembali meningkat. Setelah situasi normal kembali dan pemasokan garam beriodin lancar, prevalensi GAKI kembali menurun secara drastis.

b. Asam Amino Esensial

Asam amino esensial adalah asam amino yang tidak dapat disintesis dalam tubuh dan harus diperoleh dari makanan sumber protein yang disebut juga asam amino eksogen (Edison, 2009). Asam amino seringkali disebut dan dikenal sebagai zat pembangun yang merupakan hasil akhir dari metabolisme protein. Jenis-jenis asam amino esensial disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2 Jenis asam amino esensial

Asam amino	Singkatan tiga huruf	Berat molekul (g/mol)
Histidin	His	155,2
Arginin	Arg	174,2
Treonin	Thr	119,1
Valin	Val	117,1
Metionin	Met	149,2
Isoleusin	Ile	131,2
Leusin	Leu	131,2
Fenilalanin	Phe	165,2
Lisin	Lys	146,2
Triptofan	Trp	204,2

Sumber: Hames dan Hooper (2005)

Asam amino seringkali disebut dan dikenal sebagai zat pembangun yang merupakan hasil akhir dari metabolisme protein. Manfaat dari beberapa asam amino esensial adalah sebagai berikut:

- a. Asam amino histidin diperoleh dari hasil hidrolisis protein yang terdapat pada sperma suatu jenis ikan (kaviar). Histidin berfungsi mendorong pertumbuhan dan memperbaiki jaringan tubuh yang rusak (Edison, 2009). Asam amino ini juga bermanfaat baik untuk kesehatan radang sendi. Histidin merupakan asam amino yang esensial bagi perkembangan bayi, tetapi tidak diketahui pasti apakah dibutuhkan oleh orang dewasa (Linder, 2010).
- b. Arginin adalah asam amino yang dibentuk di hati dan beberapa diantaranya terdapat dalam ginjal. Arginin bermanfaat untuk meningkatkan daya tahan tubuh atau produksi limfosit, meningkatkan pengeluaran hormon pertumbuhan (HGH) dan meningkatkan kesuburan pria (Linder, 2010).

- c. Treonin dapat meningkatkan kemampuan usus dan proses pencernaan, mempertahankan keseimbangan protein, penting dalam pembentukan kolagen dan elastin, membantu fungsi hati, jantung dan sistem syaraf pusat serta mencegah serangan epilepsi (Harli, 2008).
- d. Valin merupakan asam amino rantai bercabang yang berfungsi sebagai prekursor glukogenik. Valin sangat penting untuk pertumbuhan dan memelihara jaringan otot. Valin juga dapat memacu kemampuan mental, memacu koordinasi otot, membantu perbaikan jaringan yang rusak dan menjaga keseimbangan nitrogen (Harli 2008). Kekurangan asam amino ini dapat menyebabkan kehilangan koordinasi otot dan tubuh menjadi sangat sensitif terhadap rasa sakit, panas dan dingin (Edison 2009).
- e. Metionin penting untuk metabolisme lemak, menjaga kesehatan hati, menenangkan syaraf yang tegang, mencegah penumpukan lemak di hati dan pembuluh darah arteri terutama yang menyuplai darah ke otak, jantung dan ginjal, penting untuk mencegah alergi, osteoporosis, demam rematik, dan detoksifikasi zat-zat berbahaya pada saluran pencernaan. Metionin memberikan gugus metal untuk sintesis kolin dan kreatinin (Harli, 2008). Metionin juga diperlukan tubuh untuk membentuk sistein (Edison, 2009).
- f. Isoleusin diperlukan untuk pertumbuhan yang optimal, membantu dalam perbaikan jaringan yang rusak, perkembangan kecerdasan, mempertahankan keseimbangan nitrogen tubuh, pembentukan asam amino non esensial

lainnya, dan pembentukan hemoglobin serta menstabilkan kadar gula darah. Kekurangan isoleusin dapat memicu gejala *hypoglycemia* (Harli, 2008).

- g. Leusin dapat memacu fungsi otak, menambah tingkat energi otot, membantu menurunkan kadar gula darah yang berlebihan, membantu penyembuhan tulang, jaringan otot dan kulit (terutama untuk mempercepat penyembuhan luka *post-operative*) (Harli, 2008). Leusin juga berfungsi dalam menjaga sistem imun (Edison, 2009).
- h. Fenilalanin merupakan prekursor tirosin. Fenilalanin diperlukan oleh kelenjar tiroid untuk menghasilkan tiroksin yang dapat mencegah penyakit gondok. Fenilalanin juga dapat digunakan oleh tubuh untuk membuat asam amino tirosin. Bersama dengan zat lain, Fenilalanin berkontribusi dalam pembentukan senyawa neurotransmitter yaitu senyawa kimia otak yang dapat mengirimkan impuls saraf (Edison, 2009). Dari berbagai macam asam amino esensial, Fenilalanin merupakan suatu asam amino penting dan banyak terdapat pada makanan terutama ikan laut, yang bersama-sama dengan asam amino tirosin dan triptofan yang merupakan kelompok asam amino aromatik yang memiliki cincin benzena. Fenilalanin bersama-sama dengan taurin dan triptofan merupakan senyawa yang berfungsi sebagai penghantar atau penyampai pesan pada sistem saraf otak. Fenilalanin dengan bantuan fenilalanin hidroklase akan menjadi tirosin, kemudian tirosin bersama dengan iodium dengan bantuan iodinase akan membentuk hormon tiroid (Edison, 2009).

- i. Lisin berfungsi sebagai bahan dasar antibodi darah, memperkuat sistem sirkulasi, mempertahankan pertumbuhan sel-sel normal bersama prolin dan vitamin C akan membentuk jaringan kolagen, menurunkan kadar trigliserida darah yang berlebih (Harli, 2008). Lisin juga berperan penting dalam memproduksi karnitin, yang sangat penting untuk mengoksidasi asam lemak (Edison, 2009). Kekurangan lisin dapat menyebabkan mudah lelah, sulit konsentrasi, rambut rontok, anemia, pertumbuhan terhambat dan kelainan reproduksi (Harli, 2008).
- j. Triptofan merupakan prekursor vitamin niasin dan pengantar syaraf serotonin. Triptofan dapat meningkatkan penggunaan dari vitamin B kompleks, meningkatkan kesehatan syaraf, menstabilkan emosi, meningkatkan rasa ketenangan dan mencegah insomnia (membantu anak yang hiperaktif), serta meningkatkan pelepasan hormon pertumbuhan (Harli, 2008).

3. Ikan Kembung

Ikan kembung (*Rastrelliger Sp*) merupakan spesies dengan populasi yang terbanyak yang hidup hampir di seluruh wilayah perairan Indonesia. Oleh karenanya ikan kembung sangat mudah didapat di pasaran dengan harga yang relatif terjangkau dan banyak dikonsumsi oleh sebagian masyarakat Indonesia (Ditjen Perikanan, 2010).



Gambar 1. Ikan Kembang (Perdanamihardja, 2001)

Klasifikasi ikan kembang adalah sebagai berikut:

Phylum : Chordata

Kelas : Pisces

Ordo : Percomorphi

Famili : Scombridae

Genus : *Rastrelliger*

Ciri-ciri ikan kembang ini meliputi badan tidak langsing, pendek, gepeng, tapisan insang halus berjumlah 29-34 buah, dan terdapat pada bagian bawah busur insang pertama. Sisik pada garis rusuk 120-131 buah. Panjang usus 3-3.4 kali panjang badan. Sirip punggung pertama berjari-jari lemah 12 buah. Di belakang sirip punggung dan sirip dubur terdapat 5 jari-jari lepas (filet) (Saainin, 2004). Ikan kembang termasuk ikan pemakan plankton halus dan habitatnya

mendekati pantai serta membentuk gerombolan besar. Ikan kembung dapat mencapai panjang 30 cm, namun umumnya 15-20 cm. Ikan kembung berwarna biru kehijauan bagian atas, putih perak bagian bawah, totol-totol hitam pada bagian punggung (diatas garis rusuk). Sirip punggung pertama kuning keabuan, dengan pinggiran gelap. Sirip dada, perut kuning maya-maya, sedikit gelap dan lain-lain sirip kekuningan (Ditjen Perikanan, 2010).

Menurut Ditjen Perikanan (2010) daerah penyebaran ikan kembung meliputi pantai Indonesia dengan konsentrasi terbesar di Kalimantan, Sumatera Barat, Laut Jawa, Selat Malaka, Muna-Buton, Arafuru. Ikan kembung merupakan spesies *epipelagic* dan *neritic* yaitu ikan yang hidup pada permukaan laut, bergerombol dan menyukai daerah dengan suhu permukaan minimum 17 °C, suhu optimum antara 20 °C - 30 °C.

Ikan kembung merupakan bahan pangan yang kaya akan iodium. Zat ini diperlukan oleh tubuh untuk dapat membentuk hormon tiroksin. Kandungan iodium yang terkandung dalam ikan kembung mencapai 83 µg/100 g ikan. Sementara daging hanya mengandung 50 µg/100 g. Dengan demikian konsumsi ikan laut yang tinggi dapat mencegah penyakit gangguan akibat kurangnya konsumsi iodium (GAKI). Ikan kembung juga merupakan salah satu bahan makanan yang absorpsi proteinnya terutama asam amino esensial lebih tinggi dibandingkan dengan produk hewani lain seperti daging sapi dan ayam. mengandung protein 16 – 24 %. Ikan kembung sebagai salah satu sumber protein hewani mempunyai kandungan protein yang cukup tinggi (Khomsan A, 2004). Komposisi dan nilai gizi ikan kembung tercantum pada Tabel 3.

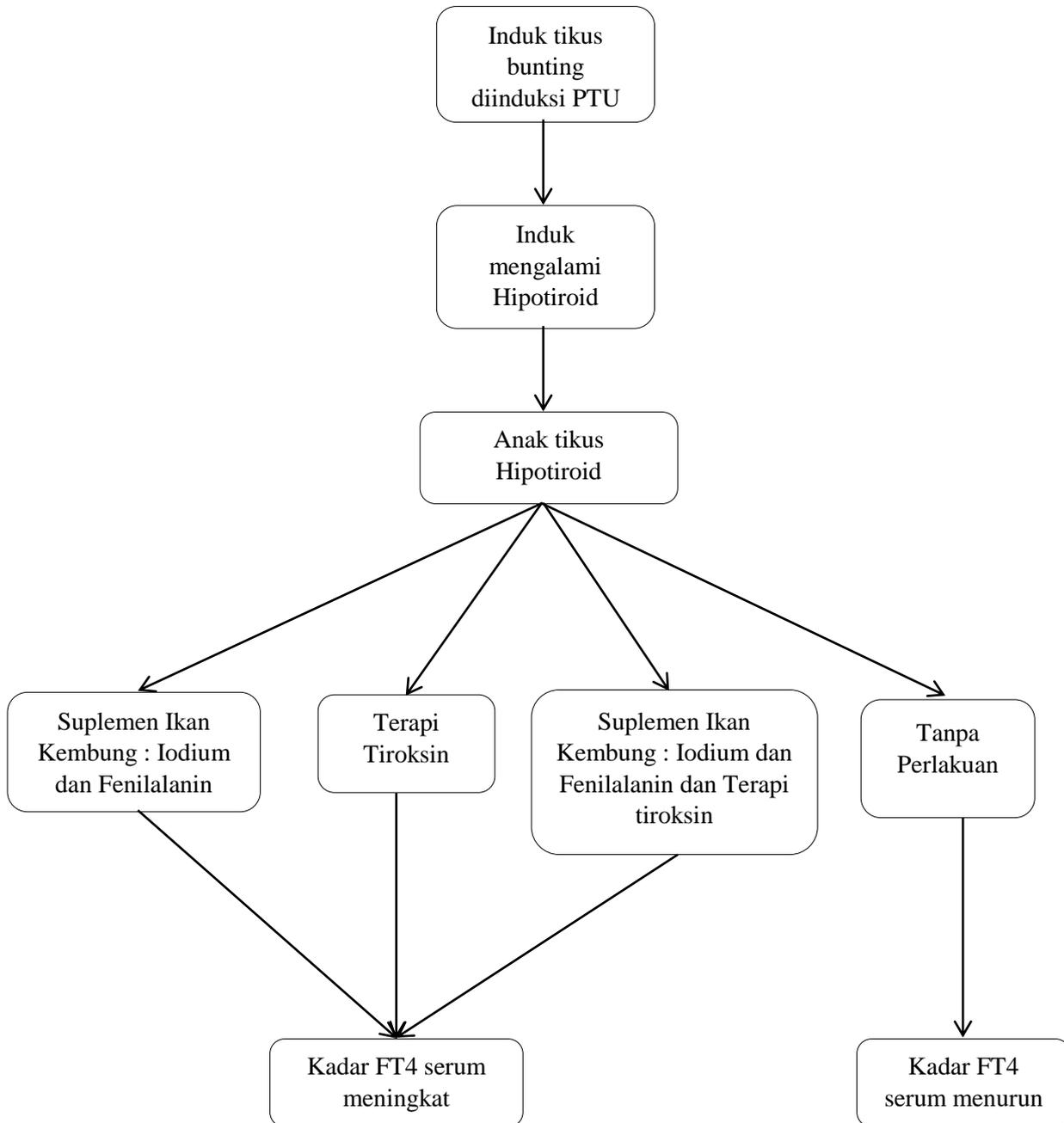
Tabel 3 Komposisi dan nilai gizi ikan kembung (dalam 100 g daging)

Kandungan	Kandungan
Energi	103.00 kal
Asam amino	22.00 g
Lemak	1.00 g
Kalsium	20.00 mg
Phospor	200.00 mg
Besi	1.00 mg
Vitamin A	9.00 RE
Vitamin B1	0.05 mg
Air	76.00 g
Berat dapat dimakan	80.00 %

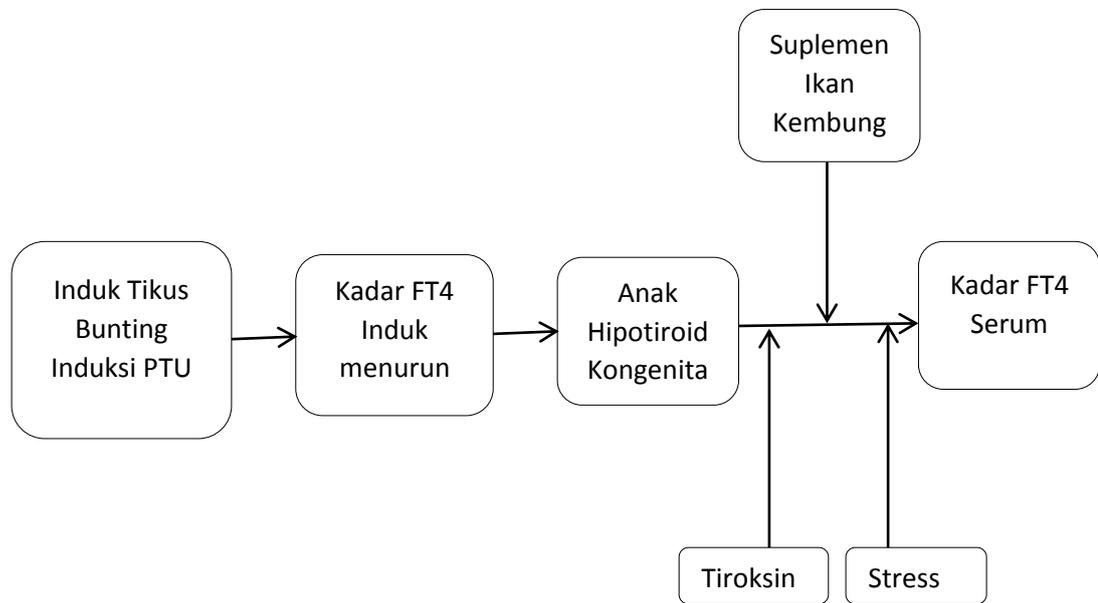
Sumber : Stansby (2002)

Ikan kembung termasuk jenis ikan *mackerel*. Ikan *mackerel* digolongkan sebagai ikan kategori B yaitu mengandung minyak sedang (*medium oil*) 5-15% dan berprotein tinggi (*high protein*) 15-20%. Namun juga dapat dikatakan tipe C yaitu mengandung minyak tinggi (*high oil*) lebih dari 15% (Stansby, 2002).

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H0 : Suplemen menggunakan ikan kembung (*Restrellingger sp.*) tidak meningkatkan kadar FT4 serum pada tikus hipotiroid kongenital.

H1 : Suplemen menggunakan ikan kembung (*Restrellingger sp.*) meningkatkan kadar FT4 serum pada tikus hipotiroid kongenital.